

**Прогностическое значение продолжительности
интервала QTc в медикаментозном менеджменте
пациентов после имплантации
электрокардиостимуляторов и
кардиоресинхронизирующих устройств**

Мальцева М.С

Научный руководитель:
д.мед.н., профессор
Яблучанский Н.И.

Актуальность работы

- Число имплантаций электрокардиостимуляторов (ЭКС) и кардиоресинхронизирующих устройств (CRT) на 2014 в мире – более 1 млн. процедур в год, в Украине – 150 имплантаций на миллион населения в год*
- Предсуществующая, сопутствующая и индуцированная ЭКС и CRT кардиоваскулярная патология требует медикаментозного менеджмента
- Стандартный подход к лекарственной терапии является общепринятым (2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy, ACCF/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities), однако ряд исследований показывает, что она должна иметь ряд особенностей

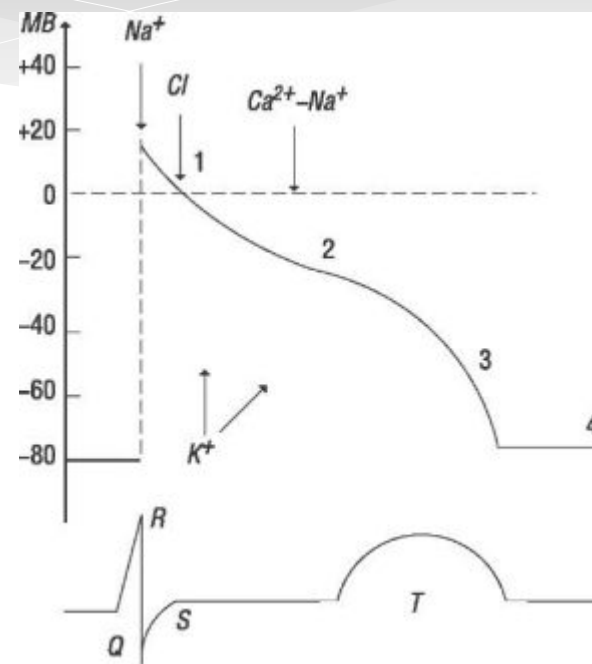
Актуальность работы

➤ **Продолжительность интервала QTc** есть мера электрической систолы сердца

➤ Выход ее за пределы физиологической нормы – неблагоприятный прогностический признак как для пациентов с ЭКС и CRT, так и со спонтанным ритмом

➤ **Продолжительность интервала QTc** - среди других факторов требует индивидуализации медикаментозной терапии.

➤ Данные о связи ее с эффективностью медикаментозного менеджмента пациентов с ЭКС и CRT отсутствуют



Коваленко В.Н.. Керівництво по кардіології. Частина 3, 2008

Цель исследования

- Повысить эффективность диагностики и медикаментозного менеджмента пациентов после имплантации ЭКС и CRT с помощью определения продолжительности интервала QTc

Задачи исследования

1. Оценить **клинические особенности и качество жизни** пациентов после имплантации ЭКС и CRT в зависимости от класса продолжительности интервала QTc.
2. Изучить **функциональные показатели кровообращения** у пациентов после имплантации ЭКС и CRT в зависимости от класса продолжительности интервала QTc.
3. Оценить **параметры стимуляции** у пациентов после имплантации ЭКС и CRT в зависимости от класса продолжительности интервала QTc.
4. Сравнить **частоты назначаемости и дозы препаратов кардиоваскулярного ряда** в медикаментозном менеджменте пациентов после имплантации ЭКС и CRT в зависимости от класса продолжительности интервала QTc.
5. Установить прогностически значимые критерии **эффективного контроля и оптимальной медикаментозной терапии** пациентов после имплантации ЭКС и CRT в зависимости от класса продолжительности интервала QTc методом шагово-дискриминантного анализа.

Объект исследования и группы наблюдения

➤ Продолжительность интервала QTc у пациентов с ЭКС и CRT

Группы наблюдения

➤ 161 пациент, средний возраст 68 ± 13 (M \pm sd) (89 мужчин и 72 женщины), с ЭКС в режимах:

❖ VVI - 31 пациент,

❖ VVIR - 19 пациентов,

❖ DDD - 49 пациентов,

❖ DDDR - 28 пациентов,

❖ CRT - 34 пациентов.

} Однокамерная стимуляция –
группа **VVI/VVIR**

} Двухкамерная стимуляция –
группа **DDD/DDDR**

} Трехкамерная стимуляция –
группа **CRT**

Критерии включения и исключения

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ:

- имплантированный ЭКС с постоянной желудочковой стимуляцией или CRT

КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ:

- возраст менее 40 лет
- стабильная стенокардия IV ФК, ХСН IV ФК и/или III стадии до имплантации ЭКС
- стимуляция ПЖ и/или ЛЖ менее 50% на протяжении года наблюдения

Методы исследования

➤ **Общеклинические**

- Оценка качества жизни - опросник SF-36, с определением физического компонента здоровья (physical health - PH) и психологического компонента здоровья (mental health - MH)

➤ **Лабораторные**

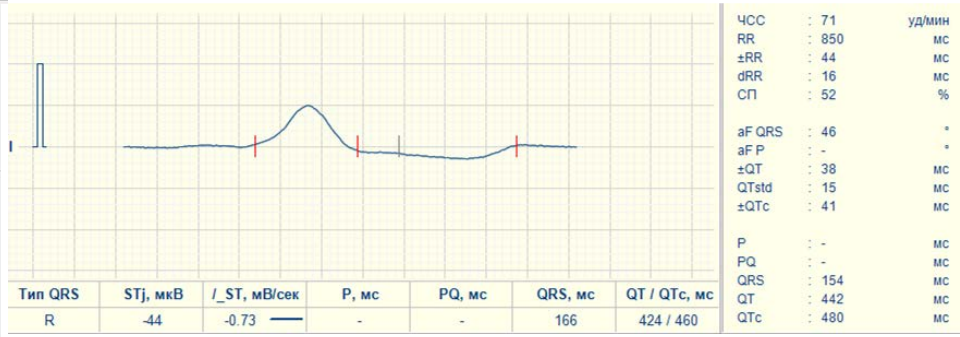
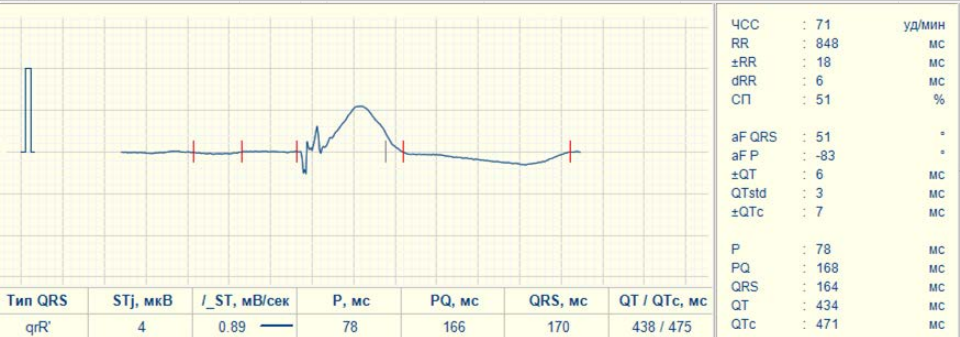
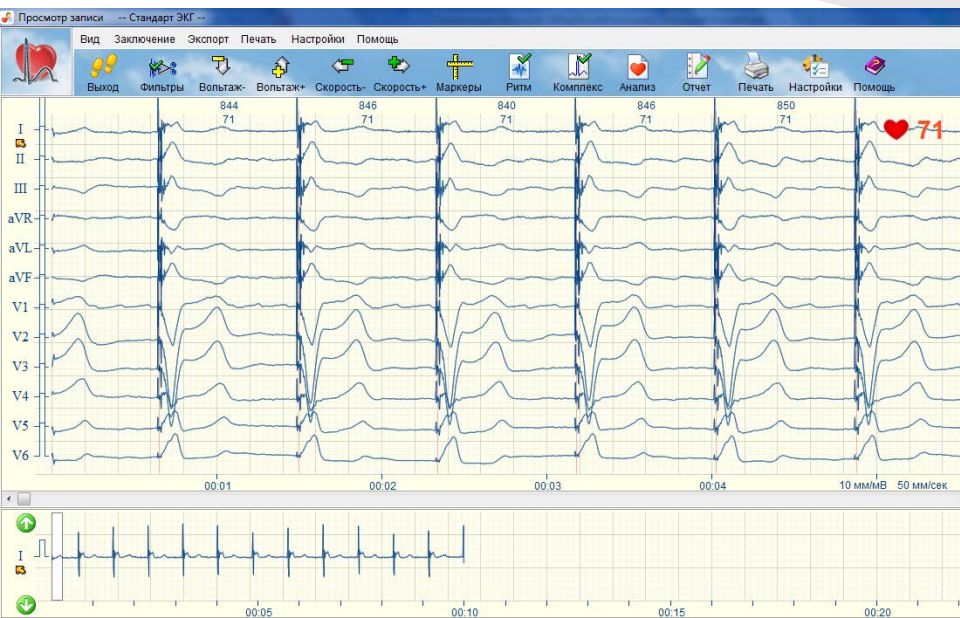
➤ **Инструментальные**

- ❖ Измерение АД
- ❖ 12-канальная ЭКГ
- ❖ Суточное холтеровское мониторирование ЭКГ
- ❖ Эхокардиография
- ❖ Оценка параметров ЭКС
- ❖ Чреспищеводное ЭФИ

➤ **Статистическая обработка данных:** программы «Microsoft® Office Excel 2010», «Statistica 7.0», методы параметрической и непараметрической статистики.

Удаление артефакта стимула

В программах CardioLab и CardioSens (ХАИ МЕДИКА) производится автоматическое выделение и вычитание артефактов стимулов из ЭКГ сигнала с сохранением морфологии QRS-комплекса



Методы исследования

Нормирование продолжительности интервала QT

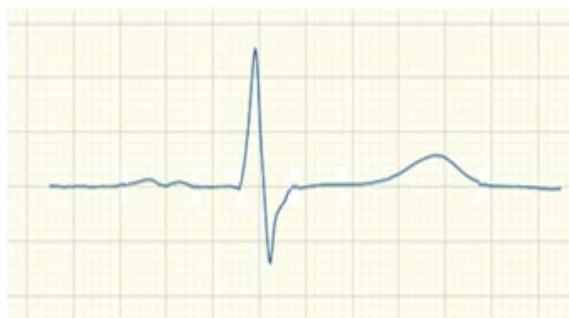
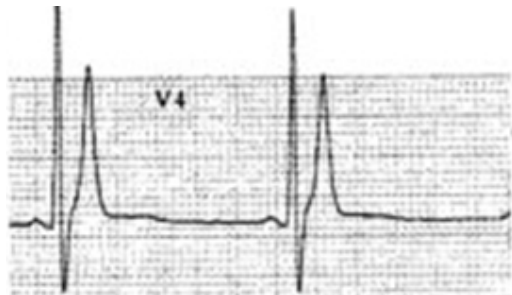
Bazett's formula: $QT_{cB} = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$

Fredericia's formula: $QT_{cF} = \frac{QT}{\sqrt[3]{RR}}$

Framingham formula: $QT_c = QT + 0.154 (1 - RR)$

Физиологическая норма продолжительности интервала QT

	Класс продолжительности интервала QTc		
	Укороченный	Нормальный	Удлинённый
Продолжительность интервала QT	<320 мс	320-439 мс	>440 мс



Crotti L. Congenital short QT syndrome/
L.Crotti, E. Taravelli, G. Girardengo et al.//
Indian Pacing Electrophysiol J. 2010; 10(2):
86-95.

Классы и группы пациентов

Выделены 3 класса продолжительности интервалов QTc пациентов с ЭКС* (далее классы):

- 1 – нормальный (в физиологическом диапазоне значений), 320-439 мс - 72 (45%) пациента
- 2 – (квалифицированный) удлиненный QTc, >440 мс - 89 (55%) пациентов
- 3 – (квалифицированный) укороченный QTc, <320 мс – ни одного пациента

В классах 1 и 2 – показатели оценивались в группах VVI/VVIR, DDD/DDDR стимуляции и CRT.

Терапия

- * Антикоагулянты
- * Антиагреганты
- * Сердечные гликозиды
- * Амиодарон
- * Ивабрадин
- * Диуретики
- * Антагонистами альдостерона
- * Блокаторы бета-адренорецепторов
- * Антагонисты Са
- * Ингибиторы АПФ
- * Блокаторы рецепторов ангиотензина II
- * Статины.

Коэффициент дозы
рассчитывался как
среднее значение среди
коэффициентов дозы
каждого препарата
группы против средне-
терапевтической для
данного препарата,
принятого за 1,0

Дизайн исследования

Критерии включения

161 пациент с ЭКС и CRT

Критерии исключения

Распределение на классы

N QTc (n=72)

L QTc (n=89)

Распределение на группы по режимам стимуляции

Однокамерная
VVI/VVIR (n=50)

Двухкамерная
DDD/DDDR (n=77)

Трехкамерная
CRT (n=34)

Контроль показателей и терапии проводился до имплантации, в остром послеоперационном периоде (3-5 сутки), через 6 месяцев и 1 год стимуляции

Клинические особенности

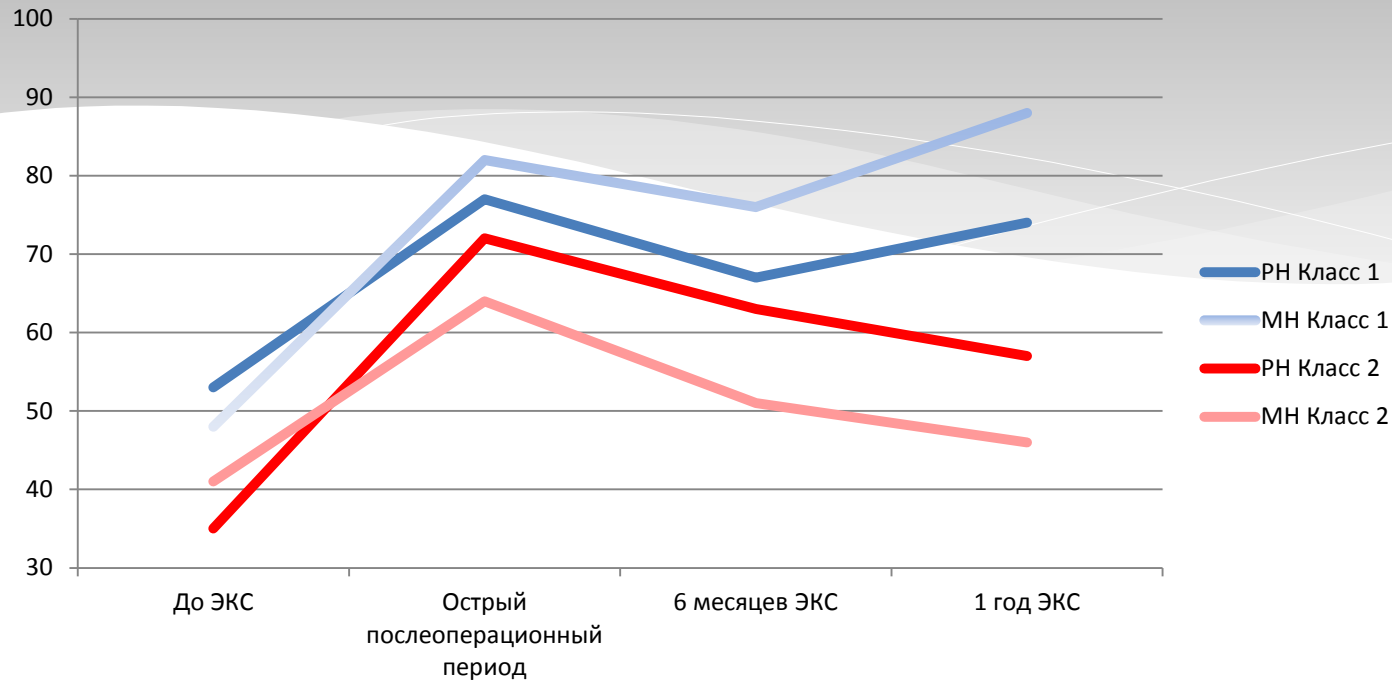
Класс 1

Класс 2

	До ЭКС	П/о период	6 мес.	1 год		До ЭКС	П/о период	6 мес.	1 год
ХИБС	27±9	27±9	41±10	44±11	ХИБС	43±5	43±5	50±7	47±6
ПИКС	12±4	12±4	18±5	20±6	ПИКС	18±6	18±6	21±6	22±7
АГ	64±13	69±10	71±10	79±10	АГ	76±5	76±5	89±6	91±7
СД	7±7	7±7	7±7	7±7	СД	19±5	19±5	28±6	28±6
ФП	10±5	10±5	14±6	18±7	ФП	19±7	19±7	25±7	32±8
ХСН	50±13	50±13	71±12	64±11	ХСН	82±8	82±8	92±9	94±9

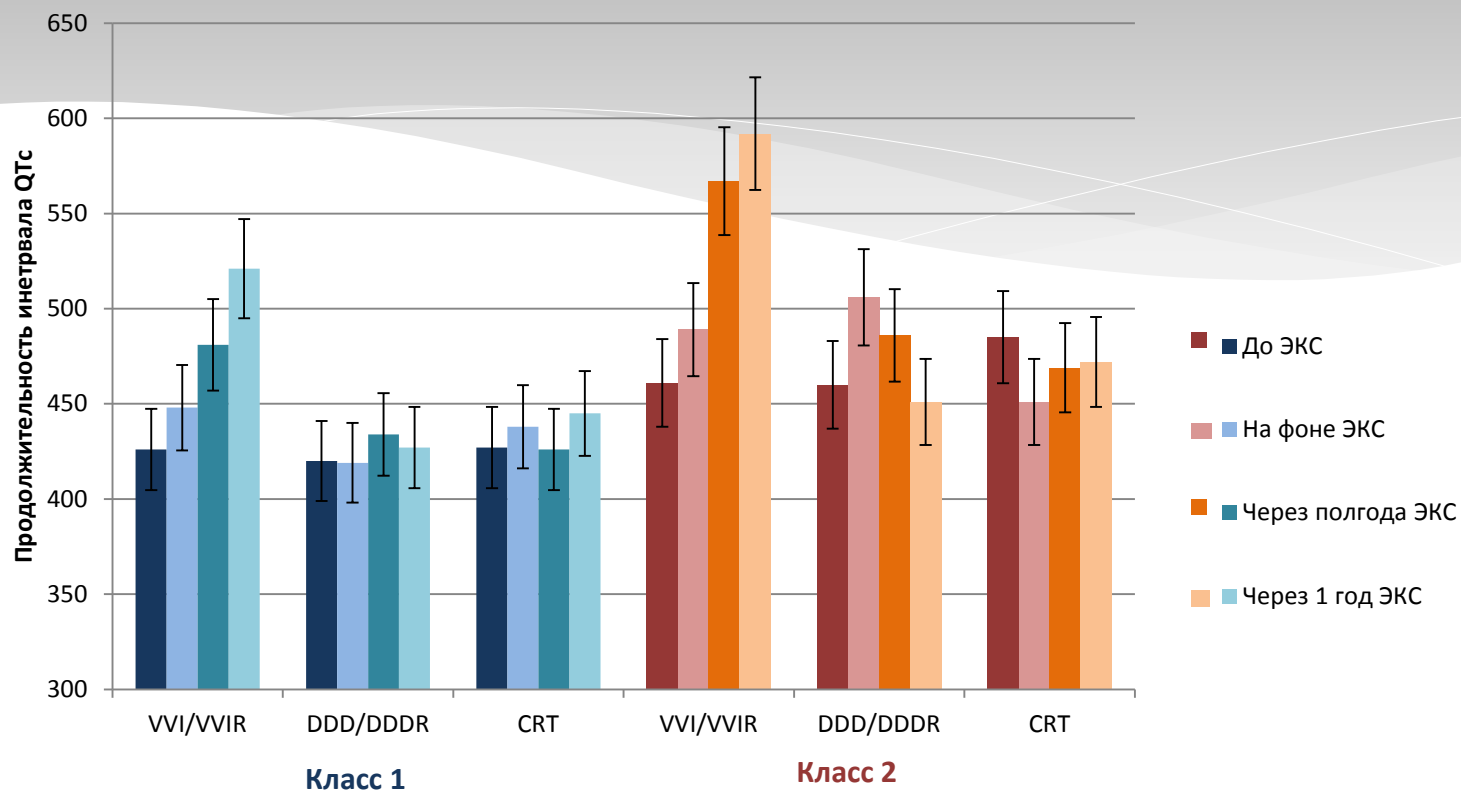
- Большая частота ХИБС и ее форм, ФП, ХСН, АГ, ФК ХСН в классе 2 до имплантации ЭКС
- Более высокие ФК и стадии ХСН (класс 2, режимы VVI/VVIR, DDD/DDDR), меньшие степени АГ, ФК стабильной стенокардии и ХСН (класс 1, режимы DDD/DDDR и CRT) в остром периоде
- Более высокие ФК стабильной стенокардии, ФК и стадии ХСН в классе 2, режимах VVI/VVIR и менее – в классе 1, CRT, увеличение степеней АГ в классе 2 во всех режимах в отдаленном периоде через 6 месяцев и 1 год

Качество жизни



- PH и MH до имплантации - больше в классе 1,
- В остром послеоперационном периоде во всех режимах - увеличивались у пациентов в обоих классах
- До 6 месяцев и 1 года в группе DDD/DDDR ЭКС PH и MH увеличивались лишь в 1, в группе CRT ЭКС - в обоих классах, за исключением, MH в классе 2, и вовсе уменьшались в обоих классах в группе VVI/VVIR ЭКС.

Продолжительность интервала QTc

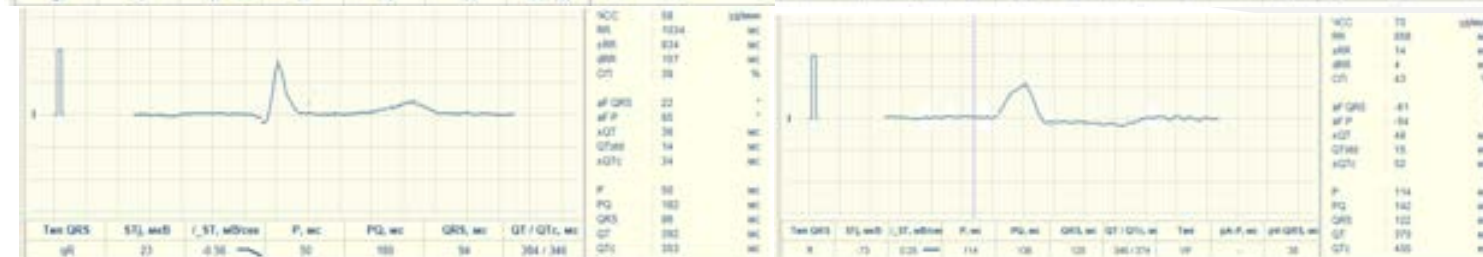


- **В классе 1** - закономерно увеличивалась в режиме VVI/VVIR, не изменялась в режимах DDD/DDDR и CRT
- **В классе 2** – увеличивалась на всех этапах в режиме VVI/VVIR, в остром периоде - в режиме DDD/DDDR, и уменьшалась в остром периоде в режиме CRT, достоверно не изменяясь к 6 месяцам и 1 году стимуляции

Индивидуальные реакции интервала QTc



Укорочение
исходно
удлиненного
(с 554 до 438 мс)



Изменения в
пределах
класса 1



Удлинение
исходно
нормального
(с 405 до 538 мс)



Изменения в
пределах
класса 2

Функциональные показатели кровообращения

		Класс 1				Класс 2			
		До ЭКС	Острый п/о период	6 мес.	1 год	До ЭКС	Острый п/о период	Через 6 міс.	Через 1 рік
АД	САД	130±18	125±8	122±11	129±12	146±17	124±12	140±19	134±18
	ДАД	79±12	79±5	75±7	77±6	84±10	86±7	90±11	92±11
ЭКГ	QRS	90±15	118±27	126±21	130±20	115±27	141±24	148±30	151±22
	ЧСС	48±15	67±6	66±8	64±7	54±14	71±10	68±11	64±10
ЭхоКГ	КСО	77±34	40±23	48±19	53±20	84±52	61±41	79±38	88±39
	КДО	188±34	159±29	160±31	158±28	175±55	146±49	154±48	162±35

- САД увеличивалось в классе 2 к 6 месяцам наблюдения в группах всех режимов и требовало усиления антигипертензивной терапии
- Продолжительность комплекса QRS увеличивалась в классе 1, преимущественно в режиме VVI/VVIR ЭКС, в классе 2 – во всех режимах, кроме CRT
- Уменьшение КСО и КДО было большим в классе 1, в классе 2 – к 1 году наблюдалось их обратное увеличение, преимущественно в режимах VVI/VVIR и DDD/DDDR ЭКС
- Имплантация ЭКС не влияла на ФВ, толщину ЗС ЛЖ, МЖП, ММЛЖ, передне-задний размеры ЛП, ПП, ПЖ

Параметры стимуляции

VVI/VVIR

(Одинаково часто – нормальный и удлиненный интервал QTc)


DDD/DDDR

(Большинство пациентов – нормальный интервал QTc)


CRT

(Большинство пациентов – удлиненный интервал QTc)

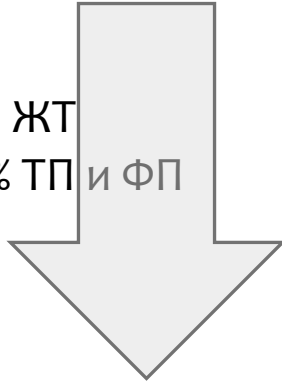
Удлинение интервала QTc в остром n/o периоде



>% ЖТ
> Импеданс и амплитуда стимула ПЖ электрода



>% ТП и ФП
> Импеданс и амплитуда стимула ПЖ электрода



>% ЖТ
> % ТП и ФП

Удлинение интервала QTc в отдаленном n/o периоде

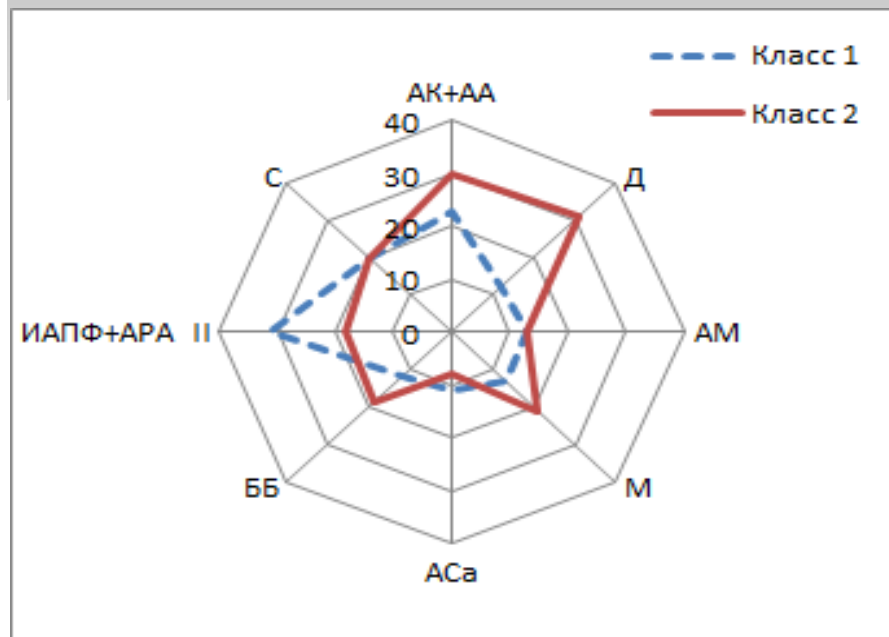
> Амплитуда ПЖ электрода
>% ТП и ФП

>% ТП и ФП
>% ЖТ
> AV-задержки

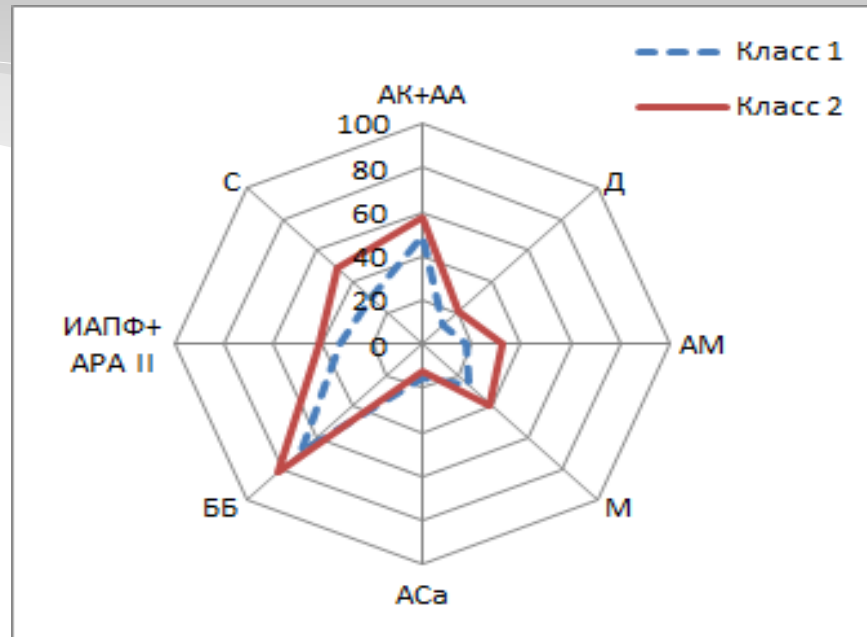
>% ТП и ФП

Медикаментозная терапия

До имплантации ЭКС



Через 1 год ЭКС



- Пациентам к 1 году ЭКС более часто назначаются антикоагулянты, антиагреганты, блокаторы бета-адренорецепторов, ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II, статины, менее часто—дигоксин, и не изменяется частота назначения мочегонных препаратов и антагонистов кальция
- Класс удлинения продолжительности интервала QTc ассоциируется с большей частотой назначения амиодарона, мочегонных препаратов, блокаторов бета-адренорецепторов, ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II и статинов у пациентов в первый год после имплантации ЭКС

Медикаментозная терапия

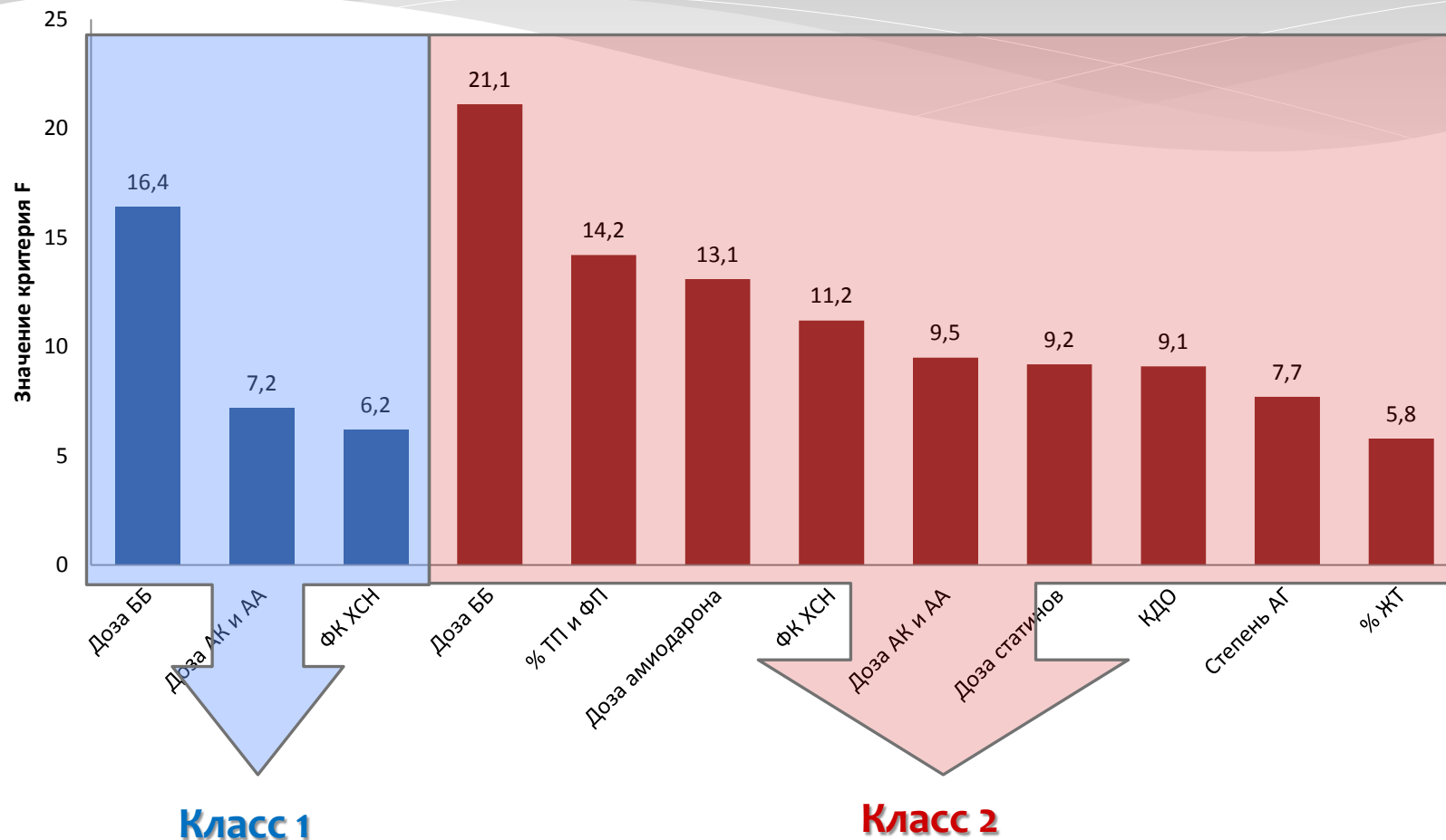
Медикаментозные препараты	Класс 1		Класс 2	
	До имплантации	1 год ЭКС	До имплантации	1 год ЭКС
АК+АА	$1 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,2$	$1,5 \pm 0,2$
Д	1	1	1	1
АМ	$1 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,2$	$1 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,3$
М	$1 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,3$
АСа	$0,8 \pm 0,1$	$1 \pm 0,1$	$1 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,1$
ББ	$0,7 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,3$
ИАПФ+АРА II	$1,2 \pm 0,2$	$1,1 \pm 0,2$	$1 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,2$
С	$0,6 \pm 0,1$	$0,7 \pm 0,1$	$0,7 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,2$

- Дозы антикоагулянтов, антиагрегантов и мочегонных препаратов увеличивались у всех пациентов через 1 год ЭКС, амиодарона, блокаторов бета-адренорецепторов, ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II и статинов—лишь в классе удлинения продолжительности интервала QTc

Медикаментозная терапия на фоне CRT ЭКС

- В остром послеоперационном периоде значимо не отличается от таковой у пациентов с одно- и двухкамерными ЭКС
- К полугоду и году - положительная динамика в виде более редкого назначения антикоагулянтов, антагонистов альдостерона, дигоксина, антагонистов рецепторов ангиотензина II, несмотря на то, что подавляющее большинство пациентов с показаниями для имплантации CRT имели исходное увеличение продолжительности интервала QTc.

Прогностическая значимость продолжительности интервала QTc на показатели в классах 1 и 2 методом ШДА



Выводы

1. У 45% пациентов с показаниями к имплантации ЭКС и CRT продолжительность интервала QTc находится в пределах физиологической нормы и у остальных 55% удлинена. Исходно большие частоты ХИБС и ее форм, ФП, ХСН, большие стадии АГ, ФК ХСН у пациентов с удлинением продолжительности интервала QTc спонтанного ритма продолжают увеличиваться с имплантацией в остром и отдаленном этапах наблюдения. К 6 месяцам и 1 году удлинение продолжительности интервала QTc на фоне ЭКС и CRT ассоциируется с большими степенями АГ.
2. ЭКС удлиняет на 6-11% вне зависимости от исходного значения и CRT укорачивает 9-22% исходно удлинненную продолжительность интервала QTc. У пациентов с удлинением продолжительности интервала QTc после имплантации ЭКС происходит увеличение продолжительности комплекса QRS, КСО и КДО, и после имплантации ЭКС и CRT - увеличение САД.

Выводы 2

3. Удлинение продолжительности интервала QTс с имплантацией ЭКС и CRT ассоциируется с большими значениями импеданса (12% при ЭКС и 7% при CRT), амплитуды стимула (9% при ЭКС и 14% при CRT), AV-задержек (21% при ЭКС и 14% при CRT), частотами эпизодов ТП/ФП и ЖТ (5% и 4% соответственно при ЭКС и 12% и 3% соответственно при CRT).
4. Пациенты с удлинением продолжительности интервала QTс в остром периоде после имплантации ЭКС требуют более частого назначения антикоагулянтов, антиагрегантов и блокаторов бета-адренорецепторов, в отдаленном периоде - ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II, статинов, больших доз антагонистов альдостерона и блокаторов бета-адренорецепторов, и после CRT - больших частот назначения антиагрегантов, статинов, амиодарона, мочегонных препаратов, ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II и нарастающих доз блокаторов бета-адренорецепторов. ЭКС и CRT не отменяют, но модифицируют медикаментозную терапию с учетом, в числе других факторов, продолжительности интервала QTс.

Практические рекомендации

1. Продолжительность интервала QTc стимулированных комплексов на стандартной ЭКГ рекомендуется измерять после автоматического вычитания артефакта стимула.
2. Имплантация ЭКС и CRT, предотвращая развитие брадиаритмических осложнений, позволяет более эффективно осуществлять медикаментозную терапию пациентов за счет возможности увеличения дозировок и частоты назначения блокаторов бета-адренорецепторов.

Практические рекомендации 2

3. При выборе оптимальной тактики наблюдения, программирования и медикаментозного менеджмента пациентов необходимо учитывать продолжительность интервала QTc до имплантации ЭКС и CRT. Пациентам с удлинением продолжительности интервала QTc до имплантации ЭКС и CRT на фоне стимуляции в остром периоде рекомендован более частый контроль функциональных показателей кровообращения и параметров стимуляции, а также большая частота назначения и большие дозы антикоагулянтов и блокаторов бета-адренорецепторов.
4. В ведении пациентов с удлинением продолжительности интервала QTc в отдаленном периоде после имплантации ЭКС и CRT следует отдавать предпочтение назначению и большим дозировкам мочегонных препаратов, блокаторов бета-адренорецепторов, ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II и статинов.



Спасибо за внимание